

PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA E CIENTÍFICA SOBRE A DETECÇÃO DO HORMÔNIO 17-ALFA-ETINILESTRADIOL EM ÁGUA POR CROMATOGRAFIA GASOSA

**Lívia Correia Mouzinho¹, Lyzette Gonçalves Moraes de Moura², Maira Silva Ferreira³,
Aldalea Lopes Brandes Marques⁴, Adriana Silva do Nascimento⁵, Janyeid Karla Castro
Sousa⁶**

¹Universidade Federal do Maranhão, São Luís, Brasil (liviacorreia803@gmail.com)

²Universidade Federal do Maranhão, São Luís, Brasil

Resumo: O 17 α -etinilestradiol (EE2), estrogênio sintético presente em anticoncepcionais, é detectado em águas mesmo em baixas concentrações, com efeitos ambientais relevantes. Este estudo realizou uma prospecção científica e tecnológica sobre sua detecção por cromatografia gasosa. Identificaram-se 57 artigos (maioria da China) e 59 patentes (predominantemente dos EUA), com escassez de estudos aplicados, sobretudo no Brasil.

Palavras-chave: Alfa Etinilestradiol (EE2); Água; Cromatografia Gasosa; Disruptores Endócrinos

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, a qualidade da água tem se tornado uma preocupação crescente devido ao seu impacto em nível global. Com a expansão das indústrias e a alta demanda para atender as necessidades da sociedade, diversos micropoluentes, como agrotóxicos, fármacos, hormônios e produtos de higiene, têm sido lançados no ambiente aquático (Soares e Souza, 2020) (Fartos et al., 2021). Essas substâncias podem sofrer modificações no meio aquático, tornando-se ainda mais tóxicas (Grzegorzek et al., 2024) (Arkchimor et al., 2022), causando inúmeros impactos ambientais negativos.

Com relação aos micropoluentes emergentes, destaca-se uma subclasse denominada disruptores endócrinos, que mesmo em concentrações traço ($\mu\text{g L}^{-1}$ e ng L^{-1}), são capazes de impactar significativamente os organismos ao serem introduzidos no meio ambiente (Bila e Dezotti et al., 2007). Entre os disruptores endócrinos mais preocupantes, estão os hormônios naturais e sintéticos, devido ao seu elevado potencial de causar desequilíbrio ambiental, com destaque para o hormônio sintético 17 α -etinilestradiol (EE2), que tem a capacidade de interferir tanto no crescimento quanto no desenvolvimento e reprodução dos animais aquáticos (Ribeiro et al., 2021).

O 17 α -etinilestradiol é amplamente utilizado nas pílulas anticoncepcionais combinadas, cujas concentrações variam entre 20 a 30 $\mu\text{g}/\text{dia}$ (Laurenson et al., 2014a) e a sua produção ocorre por meio de

outro hormônio natural, o estradiol(E2) (Aris et al., 2014a). Além disso, na análise das suas propriedades físico-químicas, o EE2 apresenta baixa solubilidade em água, o que ocasiona a sua persistência no ambiente por mais tempo em relação aos demais hormônios (Uraipong et al., 2017).

Os efeitos da exposição ao EE2 são observados em poucas semanas, como relatado em um estudo com peixes-zebra expostos a concentrações entre 0,05 e 75 ng/L , foram observadas bioacumulação e alterações comportamentais (Tamagno et al., 2022). Já em anfíbios da espécie *Xenopus laevis*, o EE2 com concentrações de 0,296 ng/L a 296,4 $\mu\text{g/L}$ reduziu a atividade reprodutiva, com menor interesse dos machos pelo acasalamento (Hoffmann e Kloas, 2012). Em humanos, foram relatados casos de câncer de mama e redução na produção de espermatozoides (Oliveira Silva et al., 2019).

Dessa forma, é fundamental compreender como o EE2 atinge os corpos d'água. Após ser excretado por humanos, ele segue para as Estações de Tratamento de Águas Residuais (ETARs), onde não é completamente removido, podendo contaminar ambientes aquáticos (Laurenson et al., 2014b). Nesse cenário, o monitoramento do EE2 torna-se essencial, sendo a cromatografia líquida e a cromatografia gasosa (GC) as técnicas mais utilizadas para sua detecção (Zacs et al., 2016a).

Por não ser volátil, o EE2 exige derivatização prévia para análise por GC, tornando-se numa molécula mais

estável e adequada ao método (Schummer et al., 2009). Apesar da exigência do processo de derivatização, a GC se destaca pela eficiência analítica e menor impacto ambiental quando se trata de identificação desse analito (Czarny et al., 2017).

Diante do exposto, a presente pesquisa teve como objetivo realizar uma prospecção tecnológica e científica, analisando as inovações nas extrações e derivatizações, em nível mundial, sobre a detecção de 17 α -etinilestradiol em água utilizando a técnica de cromatografia gasosa (CG).

MATERIAL E MÉTODOS

A prospecção científica e a prospecção tecnológica ocorreram entre dezembro de 2024 e março de 2025, levando em consideração todos os artigos publicados e patentes concedidas ou não concedidas até a data da realização da prospecção. Na prospecção científica, utilizaram-se as bases de dados Web of Science, Scopus e Portal de Periódicos da CAPES. Os artigos científicos encontrados foram organizados por título, ano de publicação, países, matrizes, método de extração e tipo de derivatização.

Quanto à prospecção tecnológica, utilizou-se a plataforma The Lens, ferramenta de dados de patentes, incluindo a World Intellectual Property Organization (WIPO), European Patent Office (EPO), United States Patent and Trademark Office (USPTO) e o Derwent Innovations Index (Derwent). Nas buscas por patentes nacionais, recorreu-se ao Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI). Adicionalmente, cabe destacar que todos os acessos às bases de dados de patentes e artigos ocorreram por meio do Portal de Periódicos da CAPES, disponível por meio do canal de acesso da Comunidade Acadêmica Federada (CAFe).

Para o levantamento de dados de artigos e patentes relacionados ao objetivo do estudo, empregou-se nos campos de busca o título e/ou o resumo, com o acréscimo de aspas às palavras-chave compostas para garantir a fidelidade da busca, além do uso dos operadores booleanos AND e OR para interligar os termos. As palavras-chave utilizadas incluíram: "alpha ethinylestradiol", EE2, water e "gas chromatography". É importante ressaltar que se adotou o idioma inglês nas bases de patentes e artigos, sendo utilizados termos em português apenas na base de patente nacional, o INPI.

Como critério de inclusão, consideraram-se análises realizadas em águas superficiais, águas subterrâneas, águas do mar, efluente hospitalar, efluentes de estações de tratamento de águas residuais (ETARs), água de estuário, águas potáveis, Estações de Tratamento de Esgoto (ETE) e diferentes detectores acoplados à cromatografia gasosa. Os dados obtidos na pesquisa foram exportados para planilhas do

Microsoft Word e Excel, nas quais se tornou possível criar os gráficos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Embora os efeitos da exposição ao hormônio sintético EE2 sejam conhecidos, observa-se pouco incentivo para a realização de pesquisas voltadas à sua detecção em corpos hídricos. Essa lacuna na investigação é evidenciada pela busca por artigos científicos nas bases de dados Web of Science, Scopus e Portal de Periódicos da CAPES, realizada entre dezembro de 2024 e março de 2025. Desse modo, a busca utilizando uma combinação de palavras-chave, retornou poucos artigos em nível mundial, conforme apresentado na Tabela 1.

Inicialmente, usando apenas o termo EE2 OR "alpha ethinylestradiol", resultou em número total de artigos 6358, na qual a base de dados Scopus nos forneceu um maior número de artigos, seguida pela Web of Science e Periódicos Capes. Com adição da palavra-chave "water" e "gas chromatography" combinado com o operador booleano "AND", para refinar a pesquisa, observou-se que o número de artigos teve uma redução considerável.

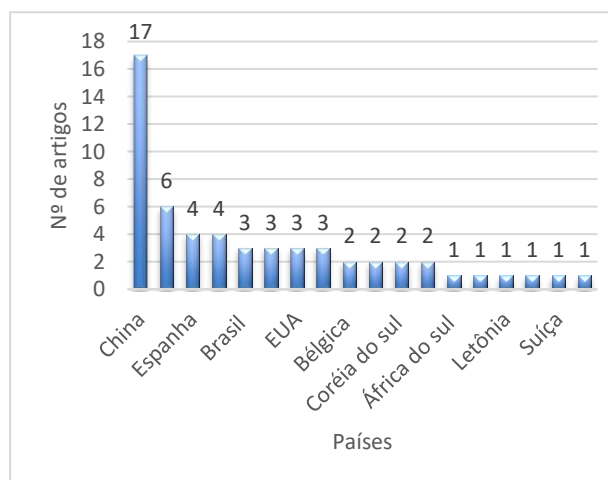
Tabela 1. Palavras-chave e seus respectivos resultados nas bases de artigos.

Palavras-chave	Quantidade de artigos por base de pesquisa		
	Periódicos capes	Web of science	Scopus
EE2 OR "alpha ethinylestradiol"	2317	1463	2578
EE2 OR "alpha ethinylestradiol" AND water	986	671	1477
EE2 OR "alpha ethinylestradiol" AND water AND "gas chromatography"	76	147	117

Conforme a estratégia de busca adotada (EE2 OR "alpha ethinylestradiol" AND "water" AND "gas chromatography"), a busca resultou em 340 artigos, dos quais 169 foram descartados por meio da leitura do título e/ou resumo, e 11 artigos estavam inacessíveis. Foram selecionados 158 artigos para uma análise mais detalhada, dos quais 51 foram descartados por não utilizarem cromatografia gasosa e a matriz não era água, e artigos de revisão também foram excluídos. Finalmente, dos 107 artigos restantes, 50 artigos duplicados foram removidos, restando apenas 57 artigos que estão em conformidade com os objetivos da pesquisa.

Em seguida, a análise dos artigos científicos foi feita com base na quantidade de publicações de cada país. A Figura 1 apresenta o número de publicações em cada país. A China lidera com 17 artigos, seguida pelo México com 6 publicações, Espanha e Portugal com 4 publicações. O Brasil ocupa a 5ª posição, com apenas três artigos científicos publicados sobre a detecção do EE2 por cromatografia gasosa em água.

Figura 1. Publicações de artigos e seus respectivos países nas bases Web of Science, Periódicos Capes e Scopus.



Com relação as posições ocupadas por cada país, cabe destacar que a liderança da China em pesquisas sobre os EE2 está relacionada com seu grande desenvolvimento industrial e a sua crescente preocupação com a qualidade das águas, devido aos despejos de esgotos que contém estrogênios sintéticos, como comprovado em estudos anteriores na Lagoa Yundang (Zhang et al., 2009) e nos rios de drenagem em Tianjin (Rao et al., 2013a).

O México, embora com número de publicações significativamente inferior à China, tem intensificado a investigação da presença de desreguladores endócrinos em ambientes aquáticos. Em estudo conduzido no Estado de Morelos, foram detectadas concentrações de EE2 variando entre 31,2 ng/mL e

624 ng/mL, superando o limite estabelecido pela Comissão Europeia para águas potáveis (0,035 ng/L) (Ronderos-Lara et al., 2018) (Glineur et al., 2024). Desse modo, evidencia-se que o México tem carências na área de saneamento básico e na distribuição de água com parâmetros de qualidade adequados para a população nas regiões estudadas (López-Velázquez et al., 2024).

O Brasil aparece na quinta colocação, com um número de publicações semelhantes à países como Eslovênia, Estados Unidos e Irã. Estudos apontam concentrações de EE2 em rios brasileiros entre 10,3-91,7 ng/L, valores semelhantes aos limites de segurança estimados para bebês, indicando um risco potencial à saúde humana (Corrêa et al., 2021). Esse cenário evidencia a ineficiência das estações de tratamento de esgoto na remoção de compostos hormonais, além da escassez de investimentos em pesquisas de monitoramento da qualidade da água, mesmo diante dos riscos apresentados (Montagner et al., 2017).

No que se refere a evolução de publicações de artigos em cada ano (Figura 2), observou-se uma tendência de crescimento no número de publicações entre os anos de 2007 e 2013.

Figura 2. Evolução anual de artigos relacionadas a detecção de EE2 por cromatografia gasosa em água encontrados das bases de dados Web of Science, Scopus e Periódicos CAPES.

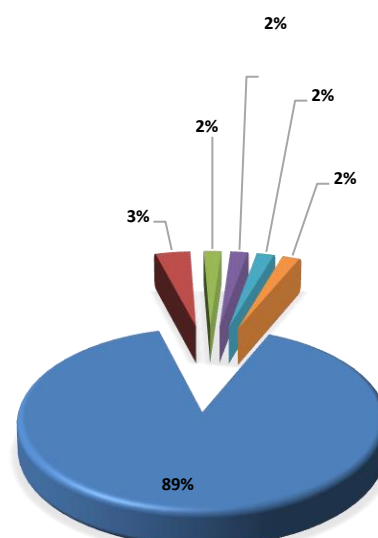


Segundo a análise da Figura 2, foi verificado que não há registros de análises anteriores ao ano de 2003 do alfa etinilestradiol usando a técnica de cromatografia gasosa. O período de maior produtividade científica ocorreu entre 2007 e 2013, refletindo os avanços tecnológicos nas técnicas cromatográficas acopladas à espectrometria de massas, que proporcionaram maior sensibilidade analítica e redução dos custos operacionais (Lazofsky; Buckley, 2022). Por outro lado, observa-se um declínio no número de publicações a partir de 2019, possivelmente associado à ausência de regulamentações específicas em diversos países quanto aos limites de concentrações permitidas do EE2 em água.

O estudo do 17 α -etinilestradiol em matrizes aquosas demanda um processo de extração eficiente, dada a complexidade dessas amostras. Conforme ilustrado na Figura 3, são empregados diferentes métodos de extração para análise do EE2, os quais são etapas de pré-tratamento voltadas à concentração do analito e à eliminação de interferentes (Chen et al., 2016), antes de serem analisados por métodos cromatográficos.

Figura 3. Métodos de extração utilizados nas análises do 17 α -etinilestradiol em água.

- Extração em fase sólida
- Microextração líquido-líquido dispersiva (DLLME)
- Extração por sorção com barra de agitação (SBSE)
- Microextração em fase líquida baseada em DES (DES-LPME)
- Microextração sorbitiva com tubos de polietersulfone (PES)
- Extração líquido-líquido



Nesse contexto, entre os métodos de extração apresentados, a extração em fase sólida (SPE), foi



empregada em 89% dos artigos analisados nesta pesquisa, evidenciando sua eficácia e ampla aplicação nas análises cromatográficas (Chafi e Ballesteros, 2022). Em contrapartida, a técnica de extração líquido-líquido (ELL) foi empregada em apenas 2% do total de artigos publicados, onde mostrou-se menos atrativa por demandar grandes volumes de solventes tóxicos e maior tempo operacional (Zacs et al., 2016b).

Por sua vez, a microextração dispersiva líquido-líquido (DMLLE), introduzida em 2006, aparece com 3% de uso nos artigos e tem como vantagens a simplicidade e economia, apesar de limitações operacionais como a dificuldade de separação da fase orgânica (Rezaee et al., 2006) (Mansour e Khairy, 2017).

Os métodos de extração como Microextração com polietersulfona (PES), Extração por sorção com barra de agitação (SBSE) e a Microextração em fase líquida baseada em DES (DES-LPME), apresentaram menores porcentagens na utilização de preparo das amostras com EE2, pois são técnicas mais recentes, quando comparadas com a extração em fase sólida, considerada uma técnica clássica para as análises de desreguladores endócrinos (García-Córcoles et al., 2019). Assim, as técnicas PES, SBSE e DES-DMLE surgiram pela necessidade de obter método que usam menos solventes, que sejam acessíveis e ainda apresentem boa repetibilidade (Ros et al., 2015)(Magl et al., 2010).

Ainda na análise dos 57 artigos científicos selecionados, revelou ampla variedade de reagentes de derivatização utilizados para detecção de 17 α -etinilestradiol (EE2), com predominância da sililação (Tabela 2). O reagente mais frequente foi o N,O-bis(trimethylsilyl)trifluoroacetamida (BSTFA) em combinação com 1% do catalisador trimetilclorosilano (TCMS), utilizado em 50,87% dos estudos. Essa combinação favorece o acesso ao grupo hidroxila no C17 do EE2, otimizando a derivatização (Shareef et al., 2006).

Tabela 2. Reagentes de derivatização utilizados e sua frequência de ocorrência em artigos científicos.

Tipo de derivatização	Reagente(s)	Frequência (%)
Sililação	BSTFA + 1% TMCS	50,87
	BSTFA + 1% TMCS + 0,5% TMSI	8,77
	MSTFA	21,05
	Outros(MTBSTFA, A, BSFTA, MSTFA++)	12,28
Acilação/Acetilação	Cloroformato de etila, PFPA, anidrido acético	7,01

Foi verificado que 8,77% dos pesquisadores optaram pela combinação BSTFA + 1% de TMCS + 0,5% TMSI, na qual promoveu perfis cromatográficos limpos, ou seja, eliminava a formação desses múltiplos derivados de trimetilsilila (TMS). (Rao et al., 2013b) (Lei et al., 2009).

O reagente N-metil-N-(trimetilsilil)trifluoroacetamida (MSTFA) foi o segundo mais utilizado e apresenta uma vantagem significativa em relação ao BSTFA, devido à sua maior volatilidade. Além disso, o MSTFA, pode ser aprimorado com o iodeto de amônio (NH₄I) e etanotiol, em que sua utilização contribuiu para a melhoria da sensibilidade e especificidade na detecção de estrogênios (Noppe et al., 2005)(Noppe et al., 2007).

Reagentes menos recorrentes, como N-(terc-butildimetilsilil)-N-metiltrifluoroacetamida(MTBSTFA), apresentaram desempenho inferior quando comparado ao BSTFA (DE et al., 2012). Três estudos optaram por derivatização por acilação (cloroformato de etila, ácido pentafluoropropiônico) ou acetilação no caso do uso do anidrido acético, além da integração extração e derivatização in situ. Esses métodos simplificaram o preparo da amostra e melhoraram a recuperação do

EE2 em matriz aquosa (Xu et al., 2009) (Albero et al., 2015) (MELO et al., 2015).

A prospecção tecnológica realizada com os termos EE2 OR "alpha ethinylestradiol" OR "alfa etinilestradiol" na plataforma Lens retornou 180 patentes após a exclusão de duplicatas, enquanto a busca na base do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) retornou apenas uma patente. Para refinar os resultados e identificar documentos especificamente relacionados à detecção do 17 α -etinilestradiol em amostras de água por meio de cromatografia gasosa, adicionou-se os termos water e "gas chromatography". Com esse filtro mais específico, identificou-se apenas uma patente alinhada ao escopo desta prospecção, observado na Tabela 3.

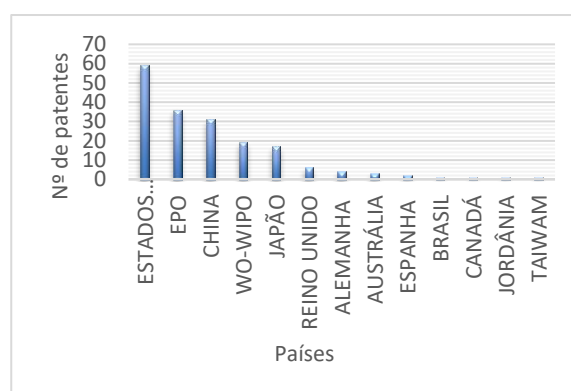
Tabela 3. Número de patentes por palavras-chave e combinações das palavras, recuperadas na plataforma internacional LENS e nacional INPI.

Palavras-chave	Lens	Inpi
EE2 OR "alpha ethinylestradiol" (EE2 OR "alfa etinilestradiol")	180	1
EE2 OR "alpha ethinylestradiol" AND water (EE2 OR "alfa etinilestradiol" AND água)	10	0
EE2 OR "alpha ethinylestradiol" AND water "gas chromatography" (EE2 OR "alfa etinilestradiol" AND água AND "cromatografia gasosa")	1	0

Com restrição dos descritores "water" e "gas chromatography", foi identificada apenas uma patente alinhada ao escopo deste estudo, registrada na Romênia (RO 128664 A8). Foi desenvolvida pelo Instituto Nacional de Pesquisa em Instrumentação Analítica (INCDO INOE 2000) e está classificada sob os códigos da Classificação Internacional de Patentes (CIP) G01N33/53 e G01N33/48. Esses códigos referem-se, respectivamente, aos métodos de imunoensaio e ensaios de ligação bioespecífica aplicados à análise de materiais biológicos, bem como a tecnologias voltadas à análise da água, incluindo a detecção de contaminantes, poluentes, compostos orgânicos, hormônios e metais pesados.

Desse modo, optou-se por ampliar os critérios de busca, incluindo termos mais abrangentes como EE2 ou "alpha ethinylestradiol", com o objetivo de identificar inovações tecnológicas relacionadas ao estrogênio sintético de forma geral. Essa abordagem permitiu obter uma visão abrangente das criações tecnológicas nos diferentes países, como observado na Figura 4.

Figura 4. Número de deposição de patentes em cada país usando os termos EE2 OR "alpha ethinylestradiol" nas bases Lens e INPI.



A análise da Figura 4 evidencia a liderança dos Estados Unidos na proteção tecnológica relacionada ao EE2, com 59 registros, reflexo dos investimentos governamentais em inovação ambiental. Em seguida, a European Patent Office (EPO), com 31 patentes, destaca-se pela relevância comercial do EE2 na região. A China também apresentou destaque, fator que pode estar relacionado com o incentivo governamental nas instituições de ensino com novas tecnologias, intensificando o desenvolvimento de novos produtos, principalmente na área farmacêutica (Vaz e Barbosa et al., 2016).

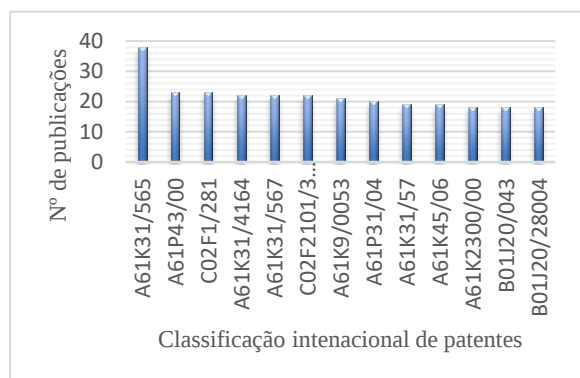
Já o Brasil retornou somente uma patente (BR 102019028161-8 A2), desenvolvida pela Universidade Federal de Campina Grande (PB). O documento descreve o uso do caulim como material adsorvente para a remoção de contaminantes orgânicos, como alfa-etinilestradiol, beta-estradiol e combustíveis (gasolina, diesel e querosene) presentes em efluentes urbanos e industriais. O resultado de uma única patente brasileira evidencia que o país ainda sofre com políticas de critérios de concessão de patentes pouco definidos, o que ocasiona desmotivação para empresas e universidades, pois a patente pode não receber a proteção adequada (Jannuzzi et al., 2008).

Outra análise foi realizada com base na Classificação Internacional de Patentes (CIP), que consiste em um sistema utilizado para organizar documentos de

patentes de acordo com as áreas do desenvolvimento tecnológico humano.

Os resultados estão dispostos nas sessões A (relacionada as necessidades humanas), B (Operações de Processamento; Transporte), C (Química metalúrgica) na base Lens, como pode ser observado no Figura 5.

Figura 5. Classificação Internacional de Patentes (CIP) com o uso dos descritores EE2 OR "alpha ethynilestradiol" na base Lens.



Os resultados obtidos no Figura 5 revelam que as subclasses A61K e A61P correspondem à maior proporção de depósitos de pedidos de patentes, indicando que estão voltadas para composições farmacêuticas, cosméticas ou de higiene e organização os medicamentos, de acordo com sua aplicação terapêutica respectivamente.

Dentre os códigos identificados, destaca-se o A61K31/565, presente em 38 documentos, o qual se refere à formulação de fármacos a partir de compostos orgânicos. Nesse contexto, observa-se que as patentes associadas ao termo alfa etinilestradiol estão predominantemente voltadas ao desenvolvimento de formulações medicamentosas, com foco na investigação de novas combinações com outras substâncias bioativas.

O segundo código mais recorrente é o A61P43/00, o qual se refere a medicamentos voltados para finalidades terapêuticas específicas que não se enquadram nas categorias anteriores. O código C02F1/82, que apresenta a mesma quantidade de registros que o A61P43/00, também se destaca por sua maior proximidade com os objetivos da presente pesquisa, uma vez que está relacionado a tecnologias aplicadas ao tratamento de águas residuárias e efluentes. No entanto, observa-se que essas patentes ainda não contemplam abordagens voltadas à detecção de contaminantes como o EE2.

CONCLUSÃO

Os resultados da prospecção científica mostraram um panorama das principais inovações voltadas à detecção do 17 α -etinilestradiol em corpos hídricos por meio da cromatografia gasosa. O estudo destacou o desenvolvimento de novos métodos de extração, como a microextração em fase líquida baseada em solventes eutéticos profundos (DES-LPME), que apresenta a vantagem de utilizar volumes reduzidos de solventes em comparação aos métodos convencionais, como a extração em fase sólida (SPE) e a extração líquido-líquido (ELL), embora ainda apresente um número limitado de publicações por país.

Por sua vez, a prospecção tecnológica resultou na identificação de apenas uma patente relacionada ao escopo da pesquisa, o que pode ser atribuída à predominância de estudos com enfoque acadêmico, sem direcionamento claro para o desenvolvimento de aplicações tecnológicas ou produtos inovadores.

AGRADECIMENTOS

UFMA, LPQA.

REFERÊNCIAS

1. Alberio, B. et al. Rapid determination of emerging contaminants in water and herbal infusions by in situ derivatization and gas chromatography-tandem mass spectrometry. *Analytical Methods*, v. 7, n. 7, p. 3006–3014, 2015.
2. Aris, A. Z.; Shamsuddin, A. S.; Praveena, S. M. Occurrence of 17 α -ethynylestradiol (EE2) in the environment and effect on exposed biota: a review. *Environment International*, v. 69, p. 104–119, 2014a.
3. Arkchiror, G. et al. Impactos ambientais dos disruptores endócrinos em efluentes: problemas e alternativas para mitigação. *Simpósio de Tecnologia Fatec Jaboticabal (SITEC-JB)*, v. 12, n. 1, p. 17–22, 2022.
4. Bila, D. M.; Dezotti, M. Desreguladores endócrinos no meio ambiente: efeitos e consequências. *Química Nova*, v. 30, n. 3, p. 651–666, 2007.
5. Chafi, S.; Ballesteros, E. A sensitive, robust method for determining natural and synthetic hormones in surface and wastewaters by continuous solid-phase extraction–gas chromatography–mass spectrometry. *Environmental Science and Pollution Research*, v. 29, n. 35, p. 53619–53632, 2022.
6. Chen, X. H. et al. Magnetic solid-phase extraction based on a triethylenetetramine-functionalized magnetic graphene oxide composite for the detection of ten trace phenolic environmental estrogens in environmental water. *Journal of Separation Science*, v. 39, n. 4, p. 762–768, 2016.



7. Corrêa, J. M. M. et al. Occurrence of contaminants of emerging concern in surface waters from Paraopeba River Basin in Brazil: seasonal changes and risk assessment. *Environmental Science and Pollution Research*, v. 28, p. 30242–30254, 2021.
8. Czarny, K. et al. The impact of estrogens on aquatic organisms and methods for their determination. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, v. 47, n. 11, p. 909–963, 2017a.
9. De, G. et al. Desenvolvimento de metodologia para avaliar remoção de estrogênios em estações de tratamento de esgotos. *Química Nova*, v. 35, n. 5, p. 968–973, 2012.
10. Farto, C. D., Athayde Júnior, G. B., Sena, R. F., & Rosenhaim, R. (2021). Contaminantes de preocupação emergente no Brasil na década 2010-2019 – Parte I: ocorrência em diversos ambientes aquáticos. *Revista de Gestão de Água da América Latina*, 18, e6. <https://doi.org/10.21168/reg.v18e6>
11. García-Córcoles, M. T. et al. Chromatographic methods for the determination of emerging contaminants in natural water and wastewater samples: a review. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, v. 49, n. 2, p. 160–186, 2019.
12. Glineur, A. et al. Occurrence and environmental risk assessment of 4 estrogenic compounds in surface water in Belgium in the frame of the EU Watch List. *Environmental Science and Pollution Research*, v. 31, n. 5, p. 6857–6873, 2024.
13. Grzegorzek, M.; Wartalska, K.; Kowalik, R. Occurrence and sources of hormones in water resources—environmental and health impact. *Environmental Science and Pollution Research*, v. 31, p. 37907–37922, 2024.
14. Hoffmann, F.; Kloas, W. Estrogens can disrupt amphibian mating behavior. *PLoS ONE*, v. 7, n. 2, Art. e32097, 2012.
15. Jannuzzi, A. H. L. et al. Especificidades do patenteamento no setor farmacêutico: modalidades e aspectos da proteção intelectual. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 24, n. 6, p. 1205–1218, 2008.
16. Laurenson, J. P. et al. Ethinyl estradiol and other human pharmaceutical estrogens in the aquatic environment: a review of recent risk assessment data. *The AAPS Journal*, v. 16, n. 2, p. 299–310, 2014.
17. Laurenson, J. P. et al. Ethinyl estradiol and other human pharmaceutical estrogens in the aquatic environment: a review of recent risk assessment data. *The AAPS Journal*, v. 16, n. 2, p. 299–310, 2014b.
18. Lazofsky, A.; Buckley, B. Recent trends in multiclass analysis of emerging endocrine disrupting contaminants (EDCs) in drinking water. *Molecules*, v. 27, Art. 8835, 2022.
19. Lei, B. et al. Levels of six estrogens in water and sediment from three rivers in Tianjin area, China. *Chemosphere*, v. 76, n. 1, p. 36–42, 2009.
20. López-Velázquez, K. et al. Endocrine-disrupting compounds in urban rivers of the southern border of Mexico: occurrence and ecological risk assessment. *Emerging Contaminants*, v. 11, Art. 100456, 2024.
21. Magi, E.; Di Carro, M.; Liscio, C. Passive sampling and stir bar sorptive extraction for the determination of endocrine-disrupting compounds in water by GC-MS. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, v. 397, n. 3, p. 1335–1345, 2010.
22. Mansour, F. R.; Khairy, M. A. Pharmaceutical and biomedical applications of dispersive liquid–liquid microextraction. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, v. 1061–1062, p. 382–391, 2017.
23. Melo, A. et al. Application of a fast and cost-effective in situ derivatization method prior to gas chromatography with mass spectrometry to monitor endocrine disruptors in water matrices. *Journal of Separation Science*, v. 38, n. 11, p. 1983–1989, 2015.
24. Montagner, C. C.; Vidal, C.; Acayaba, R. D. Contaminantes emergentes em matrizes aquáticas do Brasil: cenário atual e aspectos analíticos, ecotoxicológicos e regulatórios. *Química Nova*, v. 40, n. 9, p. 1094–1110, 2017.
25. Noppe, H. et al. Development and validation of an analytical method for detection of estrogens in water. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, v. 382, n. 1, p. 91–98, 2005.
26. Noppe, H. et al. Occurrence of estrogens in the Scheldt estuary: A 2-year survey. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, v. 66, n. 1, p. 1–8, 2007.
27. Oliveira Silva, L.; Madeira Marques, P.; Patricio Pereira Garcia, G. Estrogênios no meio ambiente: seus efeitos na saúde humana e na biota aquática. *Periódico da Universidade Vale do Rio Verde*, v. 3, n. 1, 2019.
28. Rao, K. et al. Determination of estrogens and estrogenic activities in water from three rivers in Tianjin, China. *Journal of Environmental Sciences (China)*, v. 25, n. 6, p. 1164–1171, 2013a.
29. Rao, K. et al. Determination of estrogens and estrogenic activities in water from three rivers in Tianjin, China. *Journal of Environmental Sciences (China)*, v. 25, n. 6, p. 1164–1171, 2013b.
30. Rezaee, M. et al. Determination of organic compounds in water using dispersive liquid–liquid microextraction. *Journal of Chromatography A*, v. 1116, n. 1–2, p. 1–9, 2006.
31. Ribeiro, T. S. S. et al. Treatment of hormones in wastewater from the pharmaceutical industry by continuous flow supercritical water technology.



- Journal of Environmental Chemical Engineering, v. 9, n. 5, Art. 106095, 2021.
32. Ronderos-Lara, J. G. et al. Optimization and application of a GC-MS method for the determination of endocrine disruptor compounds in natural water. *Separations*, v. 5, n. 3, Art. 33, 2018.
33. Ros, O. et al. Microextraction with polyethersulfone for bisphenol-A, alkylphenols and hormones determination in water samples by means of gas chromatography-mass spectrometry and liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis. *Talanta*, v. 134, p. 247–255, 2015.
34. Schummer, C. et al. Comparison of MTBSTFA and BSTFA in derivatization reactions of polar compounds prior to GC/MS analysis. *Talanta*, v. 77, n. 4, p. 1473–1482, 2009.
35. Shareef, A.; Angove, M. J.; Wells, J. D. Optimization of silylation using N-methyl-N-(trimethylsilyl)-trifluoroacetamide, N,O-bis-(trimethylsilyl)-trifluoroacetamide and N-(tert-butyltrimethylsilyl)-N-methyltrifluoroacetamide for the determination of the estrogens estrone and 17 α -ethinylestradiol by gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, v. 1108, n. 1, p. 121–128, 2006.
36. Soares, A. F. S.; Souza, L. P. S. Contaminação das águas de abastecimento público por poluentes emergentes e o direito à saúde. *Revista de Direito Sanitário*, v. 20, n. 2, p. 100–133, 2019.
37. Tamagno, W. A. et al. Synthetic estrogen bioaccumulates and changes the behavior and biochemical biomarkers in adult zebrafish. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, v. 92, Art. 103857, 2022.
38. Uraipong, C. et al. A survey of 17 α -ethinylestradiol and mestranol residues in Hawkesbury River, Australia, using a highly specific enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) demonstrates the levels of potential biological significance. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, v. 144, p. 585–592, 2017.
39. Vaz, E. C.; Barbosa, Y. M. A geopolítica e a indústria farmacêutica: diferenciais competitivos entre Brasil e China. *RDE - Revista de Desenvolvimento Econômico*, v. 1, n. 39, p. 185, 2016.
40. Xu, L. et al. Chemical reactions in liquid-phase microextraction. *Journal of Chromatography A*, v. 1216, n. 4, p. 701–707, 2009.
41. ZACS, D.; PERKONS, I.; BARTKEVICS, V. Determination of steroidal oestrogens in tap water samples using solid-phase extraction on a molecularly imprinted polymer sorbent and quantification with gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS). *Environmental Monitoring and Assessment*, v. 188, n. 7, 1 jul. 2016^a
42. Zacs, D.; Perkons, I.; Bartkevics, V. Determination of steroidal oestrogens in tap water samples using solid-phase extraction on a molecularly imprinted polymer sorbent and quantification with gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS). *Environmental Monitoring and Assessment*, v. 188, n. 7, 1 jul. 2016b.
43. Zhang, X. et al. Levels of estrogenic compounds in Xiamen Bay sediment, China. *Marine Pollution Bulletin*, v. 58, n. 8, p. 1210–1216, 2009.